

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

ЯНКОВСКАЯ А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №6. – С. 68-76.

THE PECULIARITIES OF REMISSION FORMING AFTER THE FIRST EPISODE OF PSYCHOSIS IN FERTILE AGE WOMEN

YANKOUSKAYA A.H.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(6):68-76.

Резюме.

Цель исследования – определить особенности формирования ремиссии после ППЭ у женщин фертильного возраста с учетом менструальной функции.

Материал и методы. В исследование было включено 55 пациенток 18-35 лет, которые наблюдались в течение 1 года после ППЭ. В исследовании оценивались социально-демографические, клинико-психопатологические характеристики, катamnестические данные. Клинические шкалы SAPS и SANS применялись для определения выраженности позитивной и негативной симптоматики. В катamnезе (12 месяцев) оценивались наличие повторных госпитализаций, прием поддерживающего лечения и побочные эффекты, наличие нарушений менструального цикла, а также уровень социального функционирования, определяемый с помощью «Шкалы оценки функционирования больных в различных социальных сферах».

Результаты. Достижение редукции симптоматики, необходимой для квалификации клинической ремиссии, через месяц от начала лечения наблюдалось у 33 (60%) пациенток. Повторные госпитализации в течение 12 месяцев после ППЭ наблюдались у 28 (50,9%) женщин. Количество пациенток с функциональной и клинической ремиссией больше года составило 20 (36,4%) человек. Была выявлена положительная связь продолжительности расстройства до начала лечения с повторной госпитализацией в течение 12 месяцев ($r=0,325$, $p=0,015$). Продолжительность ремиссии была положительно связана с лучшими показателями функционирования в различных социальных сферах: трудовой ($r=0,380$, $p<0,004$), межличностных отношений ($r=0,430$, $p<0,001$), повседневного быта ($r=0,352$, $p<0,008$). Не выявлено влияния нарушений менструального цикла на повторную госпитализацию (ОШ=1,94, 95% ДИ: 0,59; 6,4) на первом году после ППЭ у женщин фертильного возраста.

Заключение. При ППЭ подбор нейрорепитивной терапии для женщин фертильного возраста с нормальным менструальным циклом в первую очередь необходимо исходить из клинического синдрома и эффективности препарата для данного пациента, а также комплаентности.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, женщины, нарушения менструального цикла, ремиссия, уровень функционирования, проспективное исследование.

Abstract.

Objectives. To determine the peculiarities of the remission formation after the first episode of psychosis (FEP) in childbearing age women, taking into account their menstrual function.

Material and methods. The study included 55 patients aged 18-35 years who were observed within 1 year after FEP. Socio-demographic, clinical and psychopathological characteristics, follow-up data were evaluated in the study. Clinical scales SAPS and SANS were used to determine the severity of positive and negative symptoms. In the follow-up (12 months period), the presence of rehospitalizations, the undergoing of supportive treatment and side effects, the presence of menstrual irregularities were evaluated, as well as the level of social functioning determined by using the «Scale for assessing the functioning of patients in various social fields».

Results. The achievement of symptoms reduction necessary for qualification of clinical remission was observed in 33 (60%) patients after one month of treatment. Rehospitalizations within 12 months after FEP were observed in 28 (50.9%) women. The number of patients with functional and clinical remission for more than 1 year made up 20 (36.4%) people. A positive association was found between the duration of untreated period and rehospitalization during 12 months ($r=0.325$, $p=0.015$). The duration of remission was positively associated with better indices of functioning in various social spheres: labor ($r = 0.380$, $p<0.004$), interpersonal relationships ($r=0.430$, $p<0.001$), everyday life ($r=0.352$, $p<0.008$). No effect of menstrual irregularities on rehospitalization ($OR=1.94$, 95% CI: 0.59; 6.4) in childbearing age women in the first year after FEP was revealed.

Conclusions. On FEP, the selection of antipsychotic medication for childbearing age women with a normal menstrual cycle must primarily be based on the clinical syndrome and the effectiveness of the drug for this patient, as well as the compliance.

Key words: first episode of psychosis, women, menstrual irregularities, remission, level of functioning, prospective study.

По официальным статистическим данным, с начала 2000-х годов в Республике Беларусь отмечается тенденция к постоянному росту заболеваемости населения психическими и поведенческими расстройствами. На конец 2017 года контингент пациентов с психическими расстройствами, не связанными с употреблением психоактивных веществ, составил 1135,9 человека на 100 тыс. населения. Пациенты с психотическими расстройствами составили 508,7 (из них шизофрения – 214,4) человека на 100 тыс. Общая заболеваемость психическими расстройствами в нашей стране в количественном отношении сравнима с заболеваемостью новообразованиями, травмами, болезнями органов пищеварительной системы [1]. Учитывая распространенность шизофрении и близких к ней психических расстройств, дебют в молодом возрасте, тенденцию к хроническому течению, нарушению трудовой адаптации и социального функционирования пациентов, актуальной медико-социальной проблемой является совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Раннее вмешательство, оптимизация подбора эффективной психофармакотерапии, профилактика повторных эпизодов являются важными аспектами практической деятельности, а также сферы научных исследований в области психиатрии, направленными на улучшение исхода первого психотического эпизода (далее – ППЭ). Согласно клинической стадийной модели (McGorry, 2006), исходами ППЭ могут быть полное выздоровление, единичный повторный психотический эпизод, множественные психотические эпизоды, неполная ремиссия после ППЭ и безремиссионное течение заболевания [2].

По имеющимся литературным данным, примерно 50% пациентов с ППЭ в течение двух лет переносят единичный повторный эпизод и 34% – множественные повторные эпизоды. Средняя продолжительность ремиссии после ППЭ составляет 17 месяцев у некомплаентных пациентов и 40 месяцев у пациентов, принимающих поддерживающее лечение. Исследования показали, что основными предикативными факторами повторных эпизодов являются диагноз «шизофрения» и более молодой возраст начала заболевания. Наиболее значимым модифицируемым фактором обострения после ППЭ является отказ от поддерживающей терапии. Однако у пациентов с множественными эпизодами фактор комплаентности часто не имеет существенного влияния, что может свидетельствовать в пользу других – биологических – предикторов неблагоприятного исхода [3].

Основной целью вмешательства при ППЭ является достижение клинической, а также функциональной ремиссии, где мишенями являются не только психопатологические симптомы, но и уровень функционирования пациентов в различных социальных сферах. Важной задачей является профилактика повторных психотических эпизодов, поскольку они существенно влияют на долговременный исход при шизофрении и близких к ней психических расстройствах. Обострения и повторные госпитализации сопряжены с нарушением социального развития пациентов: мешают обучению, профессиональной подготовке, успешной трудовой адаптации [2, 4].

Несмотря на попытки унификации подходов к определению понятия и разработки критериев ремиссии при шизофрении и близких к ней психических расстройствах, на сегодняшний

день нет четко определенных общепринятых критериев для верификации ремиссии. Это связано с многомерностью феномена ремиссии: многие авторы подчеркивают необходимость учета как клинических и функциональных критериев ремиссии, так и ряд психологических параметров, таких, например, как качество жизни, комплаентность, субъективную оценку переносимости фармакотерапии [5].

Несмотря на методологические сложности, ремиссии при расстройствах шизофренического спектра уделяется большое внимание в научных исследованиях. Чаще всего авторы опираются на критерии ремиссии, предложенные «Рабочей группой по ремиссии при шизофрении» (Andreasen N.C., Carpenter W.T. [et al.], 2005). Клинический критерий предполагает существенную редукцию психопатологической симптоматики, оцениваемую с помощью клинических шкал SAPS и SANS (Andreasen N.C., 1982; Andreasen N.C., Olsen S., 1982) либо PANSS (Kay S. [et al.], 1987); временной критерий предполагает минимальный 6-месячный период для квалификации ремиссии [6]. В качестве обострения в научной литературе также широко используется повторная госпитализация пациента в психиатрический стационар [2].

Более благоприятный исход при расстройствах шизофренического спектра у женщин отмечался многими авторами и объяснялся протективной ролью эстрогенов [7]. Недавние исследования половых различий в клинической и функциональной ремиссии с катamnестическими периодами 1 и 2 года показали лучший уровень функционирования после года лечения у женщин в сравнении с мужчинами. Через 2 года лечения у женщин чаще отмечалась клиническая ремиссия, в то время как в уровне функционирования различия нивелировались. В данном исследовании авторы подчеркивают, что различия могут быть обусловлены другими факторами, кроме полового. Однако отмечают, что не контролировали такой фактор, как частоту нарушений менструального цикла у женщин, хотя при длительном приеме нейролептической терапии аменорея может стать признаком и фактором снижения протективной функции эстрогенов и определять отсутствие межполовых различий спустя 2 года лечения [8]. Ухудшение течения шизофрении после наступления менопаузы также свидетельствует в пользу важной защитной роли половых гормонов у женщин [7].

Учитывая вышесказанное, сохраняется актуальность исследования факторов, влияющих на формирование и поддержание ремиссии после ППЭ. Представляется важным более детальное изучение особенностей формирования ремиссии специфичных для пола и возраста пациентов, поскольку удельный вес влияния различных факторов постоянно изменяется во временной перспективе.

Цель исследования – определить особенности формирования ремиссии после ППЭ у женщин фертильного возраста с учетом менструальной функции.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, сравнительное, период наблюдения 1 год. В исследование было включено 55 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет, которые наблюдались в течение 1 года после первичной госпитализации в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология» в связи с ППЭ. Выборка формировалась методом направленного отбора в соответствии со следующими критериями: информированное согласие на участие, психическое расстройство, удовлетворяющее исследовательским диагностическим критериям шизофрении (F20) и острых психотических расстройств (F23) Международной классификации болезней 10-го пересмотра; возраст 18-35 лет; отсутствие коморбидных психических расстройств; отсутствие эндокринных, гинекологических заболеваний, новообразований, соматических заболеваний в стадии обострения; отсутствие беременности, отсутствие лактации в течение 3 месяцев, отсутствие приема гормональных контрацептивных препаратов; как минимум 2 нормальных менструальных цикла, предшествовавших исследованию.

В исследуемую выборку вошло 18 (32,7%) женщин с диагнозом «параноидная шизофрения» (F20.0), 16 (29,1%) пациенток – с «острым полиморфным психотическим расстройством без симптомов шизофрении» (F23.0), 10 (18,2%) человек – с диагнозом «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» (F23.1) и 11 (20%) – с «острым шизофреноподобным психотическим расстройством» (F23.2).

Для решения задач исследования мы оценивали ряд параметров: социально-демографические (возраст, уровень образования, семейное

положение, наличие детей, занятости), клинико-анамнестические характеристики (наличие в анамнезе беременностей, родов, наследственная отягощенность по психическим и поведенческим расстройствам, длительность психического расстройства до начала лечения, продолжительность первичной госпитализации), уровень межличностных отношений и профессиональной адаптации, определяемый с помощью отдельных шкал «Шкалы оценки функционирования больных в различных социальных сферах» (А.П. Коцюбинский и соавт., 2004) [5].

Выраженность позитивной и негативной симптоматики в начале первичной госпитализации и через 4 недели лечения оценивалась с помощью клинических шкал «Шкала оценки позитивных симптомов» (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS) и «Шкала оценки негативных симптомов» (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS) (N.C. Andreasen, 1982) в адаптированной версии (С.Н. Мосолов, 2001) [9].

Второй этап исследования заключался в катamnестической (период наблюдения 12 месяцев) оценке ряда параметров, характеризующих становление ремиссии на основании повторных интервью с пациентами, а также анализа медицинской документации – стационарных (в случае повторной госпитализации) и амбулаторных карт. Оценивались наличие повторных госпитализаций, прием поддерживающего лечения и наличие побочных эффектов в виде экстрапирамидных расстройств, нарушений менструального цикла, увеличение массы тела, а также уровень социального функционирования. Для определения уровня социального функционирования использовалась «Шкала оценки функционирования больных в различных социальных сферах» (А.П. Коцюбинский и соавт., 2004) [5].

Статистический анализ данных производился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена. Анализ категориальных данных выполнен с использованием теста χ^2 Пирсона. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$). Значение 95% доверительного интервала (ДИ) для долей рассчитывалось по методу Агрести-Коула. Для анализа взаимозависимости качественных признаков использовался метод расчета отноше-

ний шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами. Данные представлены в виде Me [LQ; UQ], где Me – медиана LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики. Конфликт интересов отсутствует.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациенток исследуемой группы представлена в таблице 1.

В соответствии с исследовательскими диагностическими критериям МКБ-10 через 12 месяцев у 29 – 52,7% (95% ДИ: 39,8; 65,3) человек был установлен диагноз «шизофрения, параноидная форма»; у 24 – 43,6% (95% ДИ: 30,6; 57,6) женщин сохранялись диагнозы из рубрики «острые и транзиторные психотические расстройства». 11 – 20% (95% ДИ: 11,4; 32,5) пациенткам с острыми психотическими расстройствами при первичной госпитализации в течение года был установлен диагноз «параноидная шизофрения», в 2 (3,7%) случаях – «шизоаффективное расстройство».

Для верификации начала становления ремиссии мы опирались на клинический критерий предложенный «Рабочей группой по ремиссии при шизофрении» (Andreasen N. C., Carpenter W. T. [et al.], 2005). Общий балл по субшкалам глобальных оценок бреда, галлюцинаций, формальных нарушений мышления, необычного поведения, аффективного уплощения, абулии/апатии, ангедонии/асоциальности, алогии клинических шкал SANS и SAPS должен быть ≤ 2 [6]. Распределение пациентов в соответствии с глобальными оценками по шкалам SANS и SAPS через 1 месяц от начала лечения представлено в таблице 2.

Уровень позитивной симптоматики, соответствующий ремиссии, через 1 месяц лечения наблюдался у 48 пациенток – 87,3% (95% ДИ: 75,7; 94,0), по уровню негативных симптомов критериям ремиссии удовлетворяло 42 (76,4%) (95% ДИ: 63,5; 85,8) человека. Достижение редукции и позитивной и негативной симптоматики, необходимой для квалификации ремиссии, наблюдалось у 33 пациенток – 60% (95% ДИ: 46,8; 71,9). Поскольку в дальнейшем мы не оценивали выраженность симптоматики с помощью клинических шкал, то для определения временного критерия ремиссии мы учитывали повторную госпитализацию на протяжении 12 месяцев, так как в научной литературе в качестве обострения расстройства чаще всего обозначают повтор-

Таблица 1 – Общая характеристика группы

Переменные	Вся выборка n=55
Возраст, Ме [LQ; UQ]	27 [22; 31]
Уровень образования, n (%): среднее среднее специальное высшее	13 (23,6) 20 (36,4) 22 (40)
Семейное положение, n (%): в браке не замужем разведена	20 (36,4) 25 (45,4) 10 (18,2)
Наличие детей, n (%): отсутствуют 1 2 3	35 (63,6) 7 (12,7) 10 (18,2) 3 (5,5)
Наличие занятости, n (%): не работает/не учится учащийся/студент отпуск по уходу за ребенком работает	18 (32,7) 13 (23,6) 9 (16,4) 15 (27,3)
Наличие беременности в анамнезе, n (%): нет 1 2 3 4	33 (60) 8 (14,5) 10 (18,2) 3 (5,5) 1 (1,8)
Наличие родов в анамнезе, n (%): нет 1 2 3	34 (61,8) 8 (14,5) 10 (18,2) 3 (5,5)
Наследственная отягощенность, n (%): отсутствует по шизофрении по другим психическим расстройствам	41 (74,5) 6 (11) 8 (14,5)
Длительность расстройства до начала лечения, мес. Ме [LQ; UQ]	4 [1; 9]
Продолжительность первичной госпитализации, дней Ме [LQ; UQ]	29 [23; 42]
Уровень профессиональной адаптации до начала лечения, n (%): недостаточности функционирования нет легкая недостаточность функционирования умеренно выраженная недостаточность значительно выраженная недостаточность полная недостаточность функционирования	11 (20) 25 (45,5) 15 (27,3) 2 (3,6) 2 (3,6)
Межличностные отношения до начала лечения, n (%): недостаточности функционирования нет легкая недостаточность функционирования умеренно выраженная недостаточность значительно выраженная недостаточность полная недостаточность функционирования	16 (29) 20 (36,4) 15 (27,3) 3 (5,5) 1 (1,8)

Таблица 2 – Распределение пациенток в соответствии с глобальными оценками по шкалам SAPS и SANS через 1 месяц от начала лечения

Глобальные оценки	Баллы по шкале					
	5	4	3	2	1	0
бред, n (%)	2 (3,6)	0 (0)	5 (9,1)	19 (34,5)	14 (25,5)	15 (27,3)
галлюцинации, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (7,2)	3 (5,5)	3 (5,5)	45 (81,8)
формальные нарушения мышления, n (%)	0 (0)	0 (0)	6 (11)	27 (49)	13 (23,6)	9 (16,4)
необычное поведение, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (7,2)	16 (29)	11 (20)	24 (43,8)
аффективное уплощение, n (%)	0 (0)	1 (1,8)	5 (9,1)	17 (30,9)	11 (20)	21 (38,2)
абулия/апатия, n (%)	0 (0)	3 (5,5)	9 (16,4)	20 (36,4)	7 (12,7)	16 (29)
ангедония / асоциальность, n (%)	0 (0)	3 (5,5)	10 (18,2)	20 (36,4)	13 (23,5)	9 (16,4)
алогия, n (%)	0 (0)	1 (1,8)	3 (5,5)	13 (23,6)	11 (20)	27 (49)

Таблица 3 – Распределение пациенток по уровню функционирования в различных социальных сферах

Недостаточность функционирования в различных сферах	Трудовая сфера	Межличностные отношения	Организация быта повседневной жизни
Недостаточности функционирования нет, n (%)	15 (27,3)	16 (29)	25 (45,4)
Легкая, n (%)	17 (30,8)	16 (29)	18 (32,7)
Умеренно выраженная, n (%)	14 (25,4)	14 (25,4)	6 (11)
Значительно выраженная, n (%)	3 (5,5)	7 (12,8)	5 (9,1)
Полная (глобальная) несостоятельность, n (%)	6 (11)	2 (3,6)	1 (1,8)

ную госпитализацию [2, 3].

Повторные госпитализации в течение 12 месяцев после ППЭ наблюдались у 28 – 50,9% (95% ДИ: 38,1; 63,6) пациенток. Из них 15 – 27,3% (95% ДИ: 17,2; 40,3%) были повторно госпитализированы в течение первых 6 месяцев, что расценивалось как отсутствие ремиссии. В период от 6 до 12 месяцев повторно госпитализировались 13 – 23,6% (95% ДИ: 14,2; 36,5) человек. 21 – 38,2% (95% ДИ: 26,5; 51,4) пациентка повторно госпитализировалась в стационарные психиатрические отделения и 7 – 12,7% (95% ДИ: 6; 24,3) – в отделение дневного пребывания (психиатрическое). Для пациенток, повторно госпитализированных в течение 12 месяцев, средняя продолжительность между госпитализациями составила 5 (2; 8,5) месяцев. После ППЭ ремиссия в соответствии с временным критерием (как минимум 6 месяцев) наблюдалась у 40 – 72,7% (95% ДИ: 59,7; 82,8) участниц исследования. У 27 – 49,1% (95% ДИ: 36,4; 61,9) пациенток по временному критерию наблюдалась ремиссия более 12 месяцев.

Кроме клинического аспекта ремиссии, в настоящее время большое внимание уделяется понятию функциональной ремиссии, которое характеризует уровень функционирования паци-

ентов в различных социальных сферах [2, 5]. Результаты определения уровня функционирования по отдельным субшкалам «Шкалы оценки функционирования больных в различных социальных сферах» представлены в таблице 3. В качестве функциональной ремиссии мы определяли уровень функционирования во всех 3 сферах (трудо- вой, межличностных отношений и повседневном быту) не тяжелее легкой недостаточности функционирования. Через 12 месяцев после ППЭ данному критерию удовлетворяло 27 – 49,1% (95% ДИ: 36,4; 61,9) женщин. Количество пациенток, удовлетворяющих функциональному критерию с продолжительностью клинической ремиссии больше года, составило 20 человек – 36,4% (95% ДИ: 24,9; 49,6).

Группы пациенток, разделенные на основании продолжительности клинической ремиссии более года, где 27 человек – женщины с более благоприятным исходом ППЭ, и 28 пациенток с повторными госпитализациями в течение изучаемого катамнестического периода, не отличались по возрасту ($U=340,5$, $Z=-0,622$, $p=0,530$). Не было выявлено различий между группами по уровню образования ($U=351,0$, $Z=0,446$, $p=0,657$), по диагнозу, установленному при первичной го-

спитализации (критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса составил 3,678, $p=0,056$), продолжительности госпитализации в связи с ППЭ ($U=346,0$, $Z=0,530$, $p=0,598$) и наследственной предрасположенности ($U=294,0$, $Z=1,405$, $p=0,16$). Группы различались по продолжительности расстройства до начала лечения ($U=236,5$, $Z=2,373$, $p=0,016$). Продолжительность расстройства до начала лечения было положительно связано с обострением в течение 12 месяцев ($r=0,325$, $p=0,015$).

Данные нашего исследования показали, что, как минимум 4 месяца после выписки из психиатрического стационара, назначенное поддерживающее лечение продолжали принимать 41 (74,5%) человек, 14 (25,5%) пациенток прекратили прием психофармакотерапии в течение первого месяца после выписки. Нейролептическая поддерживающая терапия представлена в таблице 4. Данные о наличии и продолжительности ремиссии с учетом приема поддерживающей терапии представлены в таблице 5. Анализ отношения шансов показал, что прием поддерживающего лечения не являлся протективным фактором относительно повторных госпитализаций в течение 12 месяцев в данной выборке (ОШ=0,48, 95% ДИ: 0,13-1,68).

Побочные эффекты нейролептической терапии в виде повышения массы тела наблюдались у 11 – 26,8% (95% ДИ: 15,5; 42,1) пациенток, экс-

трапирамидные симптомы отмечали 12 – 29,3% (95% ДИ: 17,5; 44,6) женщин.

У 14 – 34,2% (95% ДИ: 21,5; 49,5) женщин на протяжении катамнестического периода производился переход на другой препарат. Основанием для смены препарата являлись выраженные экстрапирамидные симптомы, отсутствие ожидаемого эффекта и комплаенса. Вследствие развития экстрапирамидных симптомов с приема типичных нейролептиков было переведено 9 пациенток: по три – на прием кветиапина и рисперидона соответственно, две – на клозапин и 1 – на оланзапин. У 5 пациенток переход на другой препарат осуществлялся ввиду отсутствия эффекта (переход с рисперидона на клозапин и оланзапин) или комплаенса (переход с атипичных нейролептиков на пролонгированные формы зуклопентиксола и рисперидона).

Из 14 пациенток, отказавшихся от приема поддерживающего лечения, назначенного при выписке из психиатрического стационара, 1 человеку был рекомендован кветиапин, 4 – рисперидон, 9 – антипсихотики первого поколения; только у четырех женщин обнаруживались экстрапирамидные расстройства на этапе госпитализации.

Ранее нами было выявлено, что у пациенток с ППЭ уже в начале медикаментозной терапии наблюдаются изменения гормонального фона в

Таблица 4 – Нейролептическая поддерживающая терапия

Наименование и дозы типичных нейролептиков	Количество пациенток, принимающих препараты, n=14 (34%)	Наименование и дозы атипичных нейролептиков	Количество пациенток, принимающих препараты, n=27 (66%)
Пероральная форма			
Трифлуоперазин 2,5-7,5 мг	8 (19,5%)	Рisperидон 1-2 мг	12 (29,4%)
Зуклопентиксол 4 мг	1 (2,4%)	Клозапин 50-75 мг	6 (14,6%)
		Кветиапин 100-400 мг	5 (12,3%)
		Оланзапин 15 мг	3 (7,3%)
Пролонгированная (в/м) форма			
Зуклопентиксол 200 мг	3 (7,3%)	Рisperидон 37,5 мг	1 (2,4%)
Галоперидол 50 мг	1 (2,4%)		
Флуфеназин 25 мг	1 (2,4%)		

Таблица 5 – Продолжительность ремиссии с учетом комплаенса

Ремиссия	Принимали препараты, n=41 (74,5%)	Не принимали препараты, n=14 (25,5%)
Более 12 мес. (n=27)	22 (40%)	5 (9%)
От 6 до 12 мес. (n=13)	10 (18,2%)	3 (5,5%)
Отсутствует (n=15)	9 (16,3%)	6 (11%)

виде гиперпролактинемии и сниженного уровня прогестерона в лютеиновой фазе менструального цикла [10]. Поскольку гиперпролактинемия является частой причиной нарушений менструального цикла [11], мы оценивали их наличие в катанезе в исследуемой группе пациенток. На фоне терапии нейролептиками нарушения менструального цикла отмечались у 13 (31,7%) женщин. 3 случая нарушений менструального цикла были обнаружены у пациенток, не принимавших поддерживающее лечение. Поэтому неправомерно расценить их как побочный эффект, вызванный приемом нейролептиков. Отказ от медикаментозного лечения не был обусловлен нарушениями менструального цикла.

Опираясь на данные, свидетельствующие о протективной роли половых гормонов при расстройствах шизофренического спектра [7], мы предположили, что наличие нарушений менструального цикла у обследуемых пациенток может негативно влиять на становление ремиссии. Из 16 (29,1% (95%ДИ: 18,1; 42,2) человек, у которых возникли нарушения менструального цикла, 10 женщин повторно госпитализировались в течение года (3 человека не принимали лечение), 6 исследуемых достигли ремиссии более года на фоне приема нейролептиков. Анализ отношения шансов показал, что нарушения менструального цикла нельзя рассматривать как фактор длительности ремиссии (ОШ=1,94, 95% ДИ: 0,59; 6,4) на первом году после ППЭ.

Анализ данных с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил положительную ассоциативную связь между продолжительностью ремиссии (катанестический период 12 мес.) и лучшими показателями функционирования в различных социальных сферах: трудовой ($r=0,380$, $p<0,004$), межличностных отношений ($r=0,430$, $p<0,001$), повседневного быта ($r=0,352$, $p<0,008$).

Заключение

У 60% женщин фертильного возраста с ППЭ начало становления ремиссии приходится на первый месяц лечения. В течение 12 месяцев обострение наблюдалось у половины пациенток, причем в 30% случаев повторная госпитализация имела место в период до 6 месяцев. Стойкой клинической и функциональной ремиссии больше года достигли 36% женщин после ППЭ.

Положительные ассоциативные связи вы-

явлены между ремиссией более 12 месяцев и меньшей продолжительностью расстройства до начала лечения, а также уровнем функционирования в различных социальных сферах.

У гинекологически здоровых женщин фертильного возраста с нормальным менструальным циклом в течение 12 месяцев после перенесенного ППЭ в 30% случаев проявлялись нарушения менструального цикла в виде аменореи. В 3 (5,5%) случаях нарушения менструального цикла возникали в отсутствие приема поддерживающего лечения. В нашем исследовании было показано, что нарушения менструального цикла не являются фактором, влияющим на продолжительность ремиссии в течение года после ППЭ.

Таким образом, при подборе нейролептических препаратов и формы их введения для женщин фертильного возраста с нормальным менструальным циклом в первую очередь необходимо исходить из клинического синдрома и эффективности препарата для данной пациентки, а также комплаентности. При возникновении нарушений менструального цикла необходимо исключить другие возможные причины, прежде чем принимать решение о смене препарата.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2017 г. – Минск : ГУ РНМБ, 2018. – 274 с.
2. Fusar-Poli, P. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview / P. Fusar-Poli, P. D. McGorry, J. M. Kane // *World Psychiatry*. – 2017 Oct. – Vol. 16, N 3. – P. 251–265.
3. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP) / J. M. Pelayo-Terán [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2017 Jan. – Vol. 267, N 4. – P. 315–323.
4. The recognition and management of early psychosis: a preventive approach / ed. by H. J. Jackson, P. D. McGorry. – 2nd ed. – New York : Cambridge Univ. Press, 2009. – XIX, 424 p.
5. Коцюбинский, А. П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы) / А. П. Коцюбинский. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 285 с.
6. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later / M. Lambert [et al.] // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2010. – Vol. 12, N 3. – P. 393–407.
7. Riecher-Rössler, A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses / A. Riecher-Rössler // *Lancet Psychiatry*. – 2017 Jan. – Vol. 4, N 1. – P. 63–72.
8. Sex differences in clinical and functional outcomes among

- patients treated in an early intervention service for psychotic disorders: an observational study / M. Dama [et al.] // Can. J. Psychiatry. – 2019 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 708–717.
9. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепции позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – Москва : Новый свет, 2001. – 238 с.
 10. Янковская, А. Г. Особенности клинико-психопатологической симптоматики у женщин фертильного возраста с первым психотическим эпизодом / А. Г. Янковская, В. А. Карпюк // Здравоохранение. – 2018. – № 12. – С. 3–8.
 11. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research / J. Grigg [et al.] // Psychopharmacology (Berl.). – 2017 Nov. – Vol. 234, N 22. – P. 3279–3297.

Поступила 07.10.2019 г.

Принята в печать 27.11.2019 г.

References

1. Health care in the Republic of Belarus: ofits stat sb za 2017 g. Minsk, RB: GU RNMB; 2018. 274 p. (In Russ.)
2. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. World Psychiatry. 2017 Oct;16(3):251-265. doi: 10.1002/wps.20446
3. Pelayo-Terán JM, Gajardo Galán VG, de la Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Tabarés-Seisdedos R, Crespo-Facorro B, et al. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a specialized intervention program (PAFIP). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Jun;267(4):315-323. doi: 10.1007/s00406-016-0740-3
4. Jackson HJ, McGorry PD, ed. The recognition and management of early psychosis: a preventive approach. 2nd ed. New York: Cambridge Univ Press; 2009. XIX, 424 p.
5. Kotsyubinskiy AP. Multidimensional (holistic) diagnostics in psychiatry (biological, psychological, social and functional diagnoses). Saint Petersburg, RF: SpetsLit; 2017. 285 p. (In Russ.)
6. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmänn BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. Dialogues Clin Neurosci. 2010;12(3):393-407.
7. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. Lancet Psychiatry. 2017 Jan;4(1):63-72. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30379-0
8. Dama M, Veru F, Schmitz N, Shah J, Iyer S, Joobar R, et al. Sex differences in clinical and functional outcomes among patients treated in an early intervention service for psychotic disorders: an observational study. Can J Psychiatry. 2019 Oct;64(10):708-717. doi: 10.1177/0706743719854069
9. Mosolov SN. Scales for the psychometric assessment of the symptoms of schizophrenia and the concept of positive and negative disorders. Moscow, RF: Novyi svet; 2001. 238 p. (In Russ.)
10. Yankovskaya AG, Karpyuk VA. Features of clinical and psychopathological symptoms in women of childbearing age with the first psychotic episode. Zdravookhranenie. 2018;(12):3-8. (In Russ.)
11. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017 Nov;234(22):3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6

Submitted 07.10.2019

Accepted 27.11.2019

Сведения об авторах:

Янковская А.Г. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Yankouskaya A.H. – senior lecturer of the Chair of Psychiatry and Narcology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Обухова, 15/1, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Янковская Александра Героимовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 15/1 Obukhov str., Grodno State Medical University, Chair of Psychiatry and Narcology. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Aliaksandra H. Yankouskaya.